



Behandling af marginalzone (MZL)

Version 1.0

GODKENDT

Faglig godkendelse

11. februar 2022 (DLG)

Administrativ godkendelse

28. februar 2022 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 1. marts 2024

INDEKSERING

DLG, marginalzone, lymfomer, behandling

Indholdsfortegnelse

1. Anbefalinger (Quick guide).....	2
Diagnostik.....	2
Prognose.....	3
Patientværdier og præferencer (alle underafsnit).....	3
Behandling.....	3
MALT/eMZL lymfomer.....	4
Responseevaluering, kontrol.....	5
2. Introduktion.....	6
3. Grundlag.....	7
Diagnostik.....	7
Prognose.....	10
Behandling.....	11
MALT/eMZL lymfomer.....	15
Responseevaluering, kontrol.....	20
4. Referencer.....	21
5. Metode.....	25
6. Monitorering.....	26
7. Bilag.....	26
8. Om denne kliniske retningslinje.....	27

1. Anbefalinger (Quick guide)

Diagnostik

Anbefaling 1: Klassificering af marginalzonelymfomer (A)

1. MZL diagnosticeres i henhold til WHO klassifikationen (A). Diagnosen stilles på baggrund af morfologi, immunhistokemi og evt. genetisk undersøgelse af tumormateriale (A).

Marginalzone lymfomer underinddeles i henhold til "WHO classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Revised 4th Edition Volume (2017)" i 3 kategorier:

- 1) Extranodalt marginalzone B-celle lymfom (EMZL),
- 2) Nodalt marginalzonelymfom (NMZL) og
- 3) Splenisk marginalzone lymfom (SMZL).

Anbefaling 2: Materiale og diagnostiske undersøgelser (A)

2. Marginalzone lymfomer diagnosticeres i henhold til "WHO classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Revised 4th Edition Volume (2017)". Diagnosen bør være stillet på repræsentativt materiale, hvor hæmatopatolog har været involveret i diagnosticeringen (A).
Det anbefales at hele lymfeknuden/ tumoren exciseres og fremsendes ufikseret.

Anbefaling 3: Udredning og stadieinddeling (B)

3. Der optages vanlig anamnese og klinisk undersøgelse, hvor der lægges vægt på oplysning om varighed og væksthastighed af lymfeknuder eller tumor, symptomer på ekstranodal involvering herunder særligt symptomer på CNS involvering samt B-symptomer (vægttab, nattesved og feber). Performancestatus (ECOG) registreres under objektiv undersøgelse ligesom alle patologiske målelige parametre beskrives (B).

Prognose

Anbefaling 4: Risikostratificering (Styrke A; C)

4. MALT lymfomer og øvrige ekstranodale lymfomer risikostratificeres ud fra MALT-IPI (Styrke A).

Et enkelt arbejde har også fundet denne risikostratificering brugbar for spleniske og nodale MZL (Styrke C)

Patientværdier og præferencer (alle underafsnit)

Marginalzonelymfomer er en heterogen gruppe af sygdomme. Mens der i de fleste tilfælde er tale om kroniske sygdomme, kan en del helbredes eller kontrolleres i årevis via f.eks. Hepatitis C behandling, moderne radioterapi eller *Helicobacter pylori*-eradikation (se Anbefaling 5, 6 og 12). En sådan helbredelse eller varig sygdomskontrol er at foretrække fremfor byrden af kronisk sygdom, som ved marginalzonelymfomer både kan være betinget af direkte følger af kræftsygdom (knoglemarvssvigt, tumortryk, cancer wasting, træthed) og af flere ledsagetilstande (autoimmune tilstande, immundefekt osv.).

Det er klinisk erfaring, at det for nogle patienter kan være meget svært at forlige sig med tanken om at huse en ubehandlet malign sygdom. De fleste kan ved nærmere forklaring acceptere fremgangsmåden, mens andre fremdeles vil være belastede af tanken om kronisk tilstedeværelse eller uhæmmet videreudvikling af lymfomet.

Behandling

Anbefaling 5: Ved positiv HCV serologi skal HCV initielt behandles (Styrke C)

5. For alle typer af MZL gælder, at uden umiddelbart behov for konventionel behandling anbefales antiviral behandling i samarbejde med infektionsmedicinere, efter lokal standard fortrinsvis med DAA (direct antiviral agent) (C).

Anbefaling 6: Behandling af isoleret MZL (styrke A)

6. Lokaliseret (stadium I-II) MZL behandles med strålebehandling efter ILROG guidelines – separat afsnit om strålebehandling af MZL (A).

Anbefaling 7: Watch and wait ved udbredt nodalt MZL med symptomfrihed og/eller lav sygdomsbyrde (Styrke B)

7. Ved debut er nMZL i langt de fleste tilfælde udbredt (stadie II-IV), men ofte asymptomatisk. En del kan derfor følges uden behandling (B).

Anbefaling 8: Ved fremskredet nodalt MZL og god almentilstand vælges kemoimmunoterapi (Styrke C)

8. Ved udbredt sygdom og behandlingsbehov foretrækkes kemoimmunoterapi. Bendamustin + rituximab er bedst dokumenteret, alternativt kan vælges R-CVP (C).

Anbefaling 9: Ved fremskredet nodalt MZL og nedsat performance eller høj alder anvendes reduceret intensitet behandling (styrke C)

9. Ved fremskredet sygdom og nedsat performance eller høj alder kan vælges R-Chlorambucil eller alternativt chlorambucil eller rituximab i monoterapi (C).

Anbefaling 10: Recidivbehandling af nodalt MZL følger principper for follikulært lymfom (Styrke C)

10. Recidivbehandling af nMZL følger principper for follikulært lymfom (C).

Anbefaling 11: Behandling af splenisk MZL (Styrke B)

11. Asymptomatiske patienter kan følges i watchful waiting. Splenektomi er første valg ved behandling, men rituximab monoterapi eller R-kemoterapi kan vælges i stedet (B).

MALT/eMZL lymfomer

Anbefaling 12: Radioterapi af MALT lymfomer (Styrke B)

12. Radioterapi af MALT lymfomer gives til hele det involverede organ (f.eks. ventriklen, thyroidea, retrobulbære orbita efter ILROG guidelines. Dog gives stråling mod orbitale adnexer kun til anteriore strukturer (B).

Anbefaling 13: Behandling af MALT lymfomer (Styrke B)

13. MALT lymfomer behandles forskelligt efter beliggenhed.
Hos gastriske MALT lymfomer er eradikation første linje behandling uanset H. pylori positivitet (B).

Anbefaling 14: Autolog og alloge transplantation ved relaps/refraktær MZL (styrke D)

14. Stamcelletransplantation som autolog eller alloge procedure kan i udvalgte tilfælde benyttes til kemosensitiv relaps af sygdommen men evidensen er yderst sparsom og læner sig op af behandlingsalgoritmer for follikulært lymfom (D).

Responsevaluering, kontrol

Anbefaling 15: Responsevaluering efter endt behandling (Styrke B)

15. Der foretages responsevaluering med primær anvendte billeddiagnostik samt øvrige modaliteter (skopi, øjenundersøgelse, lumbalpunktur etc) (B).

Anbefaling 16: Opfølgning og kontrol (Styrke D)

16. Ved indolente lymfomer er der ikke påvist overlevelsesgevinst ved regelmæssig kontrol.
Forløbet tilpasses den enkelte patient og situation ud fra erfaring med andre lavmaligne lymfomer (D).

2. Introduktion

Disse retningslinjer har til formål at understøtte evidensbaseret beslutningstagen inden for især diagnostik og behandling af marginalzonelymfomer. Der er tale om en heterogen gruppe af B-celle lymproliferative tilstande med 130-140 patienter /år i Danmark.

Sygdommene har overordnet en god prognose fra diagnosetidspunktet, men opgøres ikke selvstændigt i LYFO. EN del kan helbredes eller kontrolleres selv langvarigt med mild behandling.

Grundet de lave patientantal og det større fokus på aggressive sygdomme, er der nedsat aktivitet af forskning i disse tilstande, og lægemidler anvendt til dem er generelt udviklet til b-celle lymfomer med større incidens.

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark.

Patientgruppe

Anbefalingen dækker alle former for marginalzonelymfom for patienter 18 år eller derover.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen.

3. Grundlag

Diagnostik

Anbefaling 1: Klassificering af marginalzonelymfomer (A)

1. MZL diagnosticeres i henhold til WHO klassifikationen (A). Diagnosen stilles på baggrund af morfologi, immunhistokemi og evt. genetisk undersøgelse af tumormateriale (A).

Marginalzone lymfomer underinddeles i henhold til "WHO classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Revised 4th Edition Volume (2017)" i 3 kategorier:

- 1) Extranodalt marginalzone B-celle lymfom (EMZL),
- 2) Nodalt marginalzonelymfom (NMZL) og
- 3) Splenisk marginalzone lymfom (SMZL).

Lymfomcellerne er morfologisk ens i EMZL, NMZL og SMZL og karakteriseres ved små celler med rigeligt cytoplasma og let kantede kerner uden nukleoler (marginal zone celler). I mange tilfælde ses en uddifferentiering i plasmacelleretning. Spredt imellem marginal zone cellerne ses større, mere umodne lymfoide celler med nukleoleholdige kerner (centroblastlignende celler).

EMZL opstår ikke kun i organer med præformeret mucosa associeret lymfoidt væv (MALT). Ofte opstår lymfomet i MALT, der er tilkommet grundet en kronisk inflammation eller autoimmun sygdom.

De maligne celler infiltrerer primært i et marginal zone mønster omkring mantlezonen ved reaktive follikler og spreder sig ud i større diffuse infiltrater, der koloniserer folliklerne og derved ødelægger den normale arkitektur. I kirtelvæv invaderer de maligne celler ofte epitelet med dannelse af lymfoepiteliale læsioner.

Ved NMZL ses tumorcellerne ligeledes primært i marginalzonen omkring reaktive follikler med ekspansion af den interfollikulære zone. Efterfølgende invaderes folliklerne, så lymfeknudearkitekturen erstattes helt eller delvist af et diffust infiltrat af centrocytlignende tumorceller.

I SMZL infiltrerer de maligne marginalzoneceller primært den hvide pulpa omkring reaktive germinalcentre, hvorved den normale mantlezone erstattes. Marginalzonecellerne infiltrerer herefter den røde pulpa ofte med indvækst i sinusoiderne.

Ved knoglemarvsinvolvering af SMZL ses nodulær, interstitiel infiltration og sinusoidal infiltration. Der er desuden ofte reaktive lymfocytinfiltrater, hvoromkring lymfomcellerne er lejret. I blodet ses lymfomceller med polært fordelte slanke udposninger af cellemembranen (såkaldte villøse lymfocytter).

Immunhistokemi:

Den immunhistokemiske profil er i store træk ens for EMZL, NMZL og SMZL:

Tumorcellerne reagerer med antistoffer rettet mod B-lymfocytter (CD20 og CD79a) og Bcl-2, mens de er negative for CD5, CD10, CD23, Bcl-6, DBA-44, Annexin-1 og cyclin D-1. De plasmacytoide tumorceller udtrykker endvidere monotypisk immunglobulin, som oftest IgM i EMZL, mens IgD ses hyppigere i NMZL.

Cytogenetik:

I EMZL har man identificeret en række translokationer, som forekommer i varierende frekvens, afhængig af lymfomets lokalisation. I gastrointestinkanalen og lunger findes API2-MALT1 translokationen t(11;18) i 25-30 % af MALT lymfomerne, mens man i andre regioner hyppigere finder translokationer involverende IgH. En betydelig del af EMZL har dog ingen af de kendte translokationer. Tilstedeværelse af t(11;18) ved gastriske lymfomer har betydning for valg af behandlingsstrategi.

Anbefaling 2: Materiale og diagnostiske undersøgelser (A)

- 2. Marginalzone lymfomer diagnosticeres i henhold til "WHO classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Revised 4th Edition Volume (2017)". Diagnosen bør være stillet på repræsentativt materiale, hvor hæmatopatolog har været involveret i diagnosticeringen (A).
Det anbefales at hele lymfeknuden/ tumoren exciseres og fremsendes ufikseret.**

Herved sikres tilstrækkeligt materiale til immunhistokemiske undersøgelser, og at processens arkitektur, som er afgørende for diagnosen kan vurderes. At vævet fremsendes ufikseret sikrer muligheden for at udføre klonalitätsundersøgelser. Ved gastriske marginalzonelymfomer og svært tilgængelige tumorer kan biopsimateriale være tilstrækkeligt. Diagnosen af splenisk marginalzone lymfom kræver ikke nødvendigvis splenektomi, men kan baseres på morfologisk undersøgelse af perifert blod og knoglemarv, samt flowcytometri og immunhistokemisk undersøgelse af knoglemarvsbiopsi. Finnålsaspirat er uegnet til lymfomdiagnostik.

Der anvendes et bredt immunhistokemisk panel og i tilfælde, hvor det differentialdiagnostisk overvejes om der er tale om reaktiv tilstand, suppleres med PCR-undersøgelse for immunglobulin klonalitet.

I tilfælde hvor man differentialdiagnostisk overvejer lymfoplasmacytært lymfom/Mb. Waldenström suppleres med MYD-88 mutationsundersøgelse, idet >90% af de lymfoplasmacytære lymfomer har MYD-88 L265P mutation.

Ved gastriske MZL bør farvning for *H. pylori* indgå som en del af rutineundersøgelserne. Endvidere bør der undersøges for tilstedeværelse af t(11;18)(q21;q21) ved gastriske lymfomer, idet manglende respons på *H.Pylori* eradikations behandling er relateret til t(11;18).

Anbefaling 3: Udredning og stadietinddeling (B)

3. Der optages vanlig anamnese og klinisk undersøgelse, hvor der lægges vægt på oplysning om varighed og væksthastighed af lymfeknuder eller tumor, symptomer på ekstranodal involvering herunder særligt symptomer på CNS involvering samt B-symptomer (vægttab, nattesved og feber). Performancestatus (ECOG) registreres under objektiv undersøgelse ligesom alle patologiske målelige parametre beskrives (B).

Undersøgelse	Indhold
Klinisk-kemisk undersøgelser:	Htc, MCV, MCHC, Hb, leukocytter, diff.tælling, trombocytter, retikulocytter, faktor II-VII-X, APTT, ALAT, basisk fosfatase, bilirubin, carbamid, CRP, kreatinin, kalium, natrium, LDH, urat, calcium-ion, s-albumin, IgG, IgA, IgM, TSH, beta-2 mikroglobulin, M-komponent, glukose
Andre	Erythrocyttype (blodtype), HIV, CMV, EBV-antistoffer, EBV-PCR, hepatitis B (HbsAg, HbcAB), hepatitis C, DAT test
Billeddiagnostik	Nodalt og splenisk MZL har lav FDG-affinitet, hvorfor helkrops CT er tilstrækkelig. Ekstranodal MZL/MALT har oftest høj FDG-aviditet og kan være kurabel, hvorfor PET/CT bør anvendes her (1).
Knoglemarvsundersøgelse med aspirat og biopsi:	For vejledning i biopsiplanlægning og forsendelse af biopsimateriale henvises til "Rekommandationer for vævs- og cellehåndtering ved lymfomdiagnostik" (www.lymphoma.dk).

Supplerende undersøgelser	<p>MR-scanning af cerebrum ved mistanke om CNS sygdom, eller ved involvering af CNS nære områder som for eks. ansigtsskelet, nasalt, paranasale sinus eller orbitalt</p> <p>Lumbalpunktur bør udføres hos alle patienter ved mistanke om CNS sygdom. Der skal laves almindelig biokemisk US (celletælling, glukose og protein) samt sendes til cytologi, flowcytometri og D+R.</p> <p>Andre specialer involveres som regel ved MALT lymfomer – gastroskopi, øjenlægevurdering etc.</p> <p>MUGA eller Ekkocardiografi bør udføres før kardiotoxisk kemoterapi, ved mistanke om betydende hjertesygdom</p>
Risikostratificering	Ann Arbor risikostratifikation og MALT-IPI.

Se bl.a Dreyling et al 2013 (2)

Prognose

Anbefaling 4: Risikostratificering (Styrke A; C)

4. MALT lymfomer og øvrige ekstranodale lymfomer risikostratificeres ud fra MALT-IPI (Styrke A).

Et enkelt arbejde har også fundet denne risikostratificering brugbar for spleniske og nodale MZL (Styrke C)

Litteratur og evidensgennemgang

Thieblemont et al.(3) har udviklet risikostratificering for MALT lymfom baseret på kendte risikofaktorer stadium, alder og LDH fra 401 patienter i IELSG-19 studiet, hvorefter modellen er valideret i en kohorte af 633 patienter fra kliniske databaser.

Data understøttes af et uafhængigt studie af 455 øvrige kohortepatienter af Hong et al. (4)

Table 2. Final model for EFS generated by stepwise Cox regression used to build the MALT-IPI

N = 400	HR	Standard Error	95% CI	P
Stage III-IV	1.79	0.26	1.35-2.38	<.001
Age >70 y	1.72	0.27	1.26-2.33	.001
LDH >UNL	1.87	0.37	1.27-2.77	.002

Stadium skal her opfattes som Ie / IIe overfor udbredt sygdom, stadium IV

Et enkelt arbejde af Chan et al. (5) har også fundet denne risikostratificering brugbar for spleniske og nodale MZL i en kohorte af blandede MZL patienter, hvor der blev vist lige prognostisk værdi af MALT og nMZL/sMZL undertyper (Styrke C)

Et arbejde fra Montalbán et al 2014 (6) viste muligheden for mere grundig prognostisering i sMZL med inddragelse af LDH, tilstedeværelse af lymfadenopati, trombopeni og hæmoglobin. Studiet er ikke valideret på en anden patientgruppe.

Prospektivt observationelle data fra FIL-NF10 studiet har desuden påvist association mellem tidlig progression og dårlig prognose (7). Dette er ikke inkorporeret i MALT-IPI.

Patientværdier og præferencer (alle underafsnit)

Marginalzonelymfomer er en heterogen gruppe af sygdomme. Mens der i de fleste tilfælde er tale om kroniske sygdomme, kan en del helbredes eller kontrolleres i årevis via f.eks. Hepatitis C behandling, moderne radioterapi eller *Helicobacter pylori*-eradikation (se Anbefaling 5, 6 og 12). En sådan helbredelse eller varig sygdomskontrol er at foretrække fremfor byrden af kronisk sygdom, som ved marginalzonelymfomer både kan være betinget af direkte følger af kræftsygdom (knoglemarvssvigt, tumortryk, cancer wasting, træthed) og af flere ledsagetilstande (autoimmune tilstande, immundefekt osv.).

Det er klinisk erfaring, at det for nogle patienter kan være meget svært at forlige sig med tanken om at huse en ubehandlet malign sygdom. De fleste kan ved nærmere forklaring acceptere fremgangsmåden, mens andre fremdeles vil være belastede af tanken om kronisk tilstedeværelse eller uhæmmet videreudvikling af lymfomet.

Behandling

Anbefaling 5: Ved positiv HCV serologi skal HCV initielt behandles (Styrke C)

- 5. For alle typer af MZL gælder, at uden umiddelbart behov for konventionel behandling anbefales antiviral behandling i samarbejde med infektionsmedicinere, efter lokal standard fortrinsvis med DAA (direct antiviral agent) (C).**

Litteratur og evidensgennemgang

Der findes ikke større studier, som underbygger anbefalingen, men der findes mindre opgørelser, som klart støtter, at HCV positive patienter i udgangspunktet behandles med antiviral behandling.

To studier af outcome ved behandling af HCV som primære behandling af MZL viser gode resultater med høj ORR. Det må pointeres at HCV positivitet ikke er en hindring for standardbehandling, så ved udtalt sygdom såsom Bulk tumor anbefales umiddelbar opstart af standardbehandling. Samtidigt kan iværksættes antiviral behandling.

Et studie af alle HCV positive patienter med MZL fra et hospital i Frankrig behandlet gennem en længere årrække med et interferon-alfa / ribavarin regime involverede 8 patienter med forskellige former for MZL. Kun 1 patient havde PD, derudover havde 3 NR og de øvrige enten bekræftet eller ubekræftet CR. I nogle tilfælde var der dog behandlingseffekt på lymfomet uden virologisk effekt – dermed kunne der være tale om en direkte lymfomhæmmende effekt af IF-alfa (4). Et nyere studie af IF-alfa fri HCV behandling (DAA), som i >90% af tilfældene clearer HCV infektionen, viser dog særdeles lovende resultater på en række indolente lymfomer

(hovedsageligt MZL), og dermed synes der at være tale om en effekt, som rendyrket relateres til HCV behandlingen (ORR på 67% for behandlingen af 46 patienter) (8).

Anbefaling 6: Behandling af isoleret MZL (styrke A)

6. Lokaliseret (stadie I-II) MZL behandles med strålebehandling efter ILROG guidelines – separat afsnit om strålebehandling af MZL (A).

Litteratur og evidensgennemgang

Alle typer af marginalzonelymfom er generelt meget strålefølsomt. Flere publikationer i de seneste år har vist, at dosis og targetvolumen kan reduceres uden man går på kompromis med lokalkontrol og overlevelse (9-13).

Den stråleterapeutiske udvikling har gjort, at man med moderne teknikker kan lave en bedre og mere nøjagtig planlægning og man med billedvejledt behandling kan reducere margenerne og dermed mindske toxiciteten. I Danmark følger vi ILROG guidelines (9, 14), hvor man anbefaler en dosis mellem 20 og 30Gy med 1.5-2 Gy pr fraktion. Vores erfaring (og de seneste data) tyder dog på, at 24 Gy er tilstrækkeligt til at opnå komplet respons.

Strålebehandlingen bør planlægges CT vejledt med iv kontrast og der skal tillægges relevant margen, hvor der skal tages højde for interne bevægelser.

Når der er tale om overfladiske hudforandringer kan man med fordel anvende elektronstrålebehandling.

Der er nu langtids follow up på, i hvilket omfang lav dosis strålebehandling på 4 Gy på 2 fraktioner kan være tilstrækkeligt. Fem års PFS for hhv 24Gy/12F vs 4Gy/2F er 89.9% og 70.4% (15). Studiet blev lavet som et non-inferiority studie, hvorfor de 24 Gy/12 F er bedre i forhold til lokalkontrol efter 5 år. Den lave dosis er dog fortsat en effektiv behandling til ældre og skrøbelige patienter. I tilfælde af progression eller recidiv vil man på det tidspunkt kunne genbehandle med 24 Gy på 12 fraktioner.

Der gælder særlige forhold for strålebehandling af ekstranodal MZL – se relevant afsnit nedenfor vedrørende dette

Anbefaling 7: Watch and wait ved udbredt nodalt MZL med symptomfrihed og/eller lav sygdomsbyrde (Styrke B)

7. Ved debut er nMZL i langt de fleste tilfælde udbredt (stadie II-IV), men ofte asymptomatisk. En del kan derfor følges uden behandling (B).

Litteratur og evidensgennemgang

Der foreligger kun observationelle studier af W/W strategien. Fremgangsmåden er hentet fra andre indolente lymfomer, særligt FL. Det kliniske forløb for NMZL er dog meget sammenlignelig med FL og det forekommer rimeligt at anlægge samme strategi ved NMZL som ved FL.

En oversigtsartikel fra 2016 gennemgår grundlaget for W/W strategien ved FL. Konklusionen er, at der ikke er solid evidens for anbefalingen, og at flertallet af de studier, der ligger til grund for anbefalingen er foretaget før rituximab æraen, hvilket muligvis kan svække evidensgrundlaget yderligere. Anbefalingen genfindes dog alle internationale guidelines (2, 16). ESMO guidelines for NMZL henviser helt generelt til behandlingsvejledningen for FL (4)

Anbefaling 8: Ved fremskredet nodalt MZL og god almentilstand vælges kemoimmunoterapi (Styrke C)

- 8. Ved udbredt sygdom og behandlingsbehov foretrækkes kemoimmunoterapi. Bendamustin + rituximab er bedst dokumenteret, alternativt kan vælges R-CVP (C).**

Litteratur og evidensgennemgang

Der findes to store randomiserede nogenlunde lige gamle studier af førstelinjebehandling af indolent Non-Hodgkin B-cellelymfomer og mantlecellelymfom (17, 18) begge studier er randomiserede studier, som undersøger Non-inferioritet af Bendamustin-Rituximab (BR) mod det, der opfattes som standardbehandling; R-CHOP eller R-CVP. For begge studier gælder, at der findes fordelagtige resultater for BR, herunder bedre OS i det ene studie (17), men der er tale om studier, hvor der er inddraget et mindre antal patienter med MZL. Alligevel taler resultaterne for BR som en mulig standardbehandling, også taget i betragtning, at et ledsagende studie af quality of life vurderet ved patient reported outcome measure PROM i form af EORTC QLQ-C30 spørgeskema, viser bedre score for BR frem for R-CHOP/CVP på en lang række parametre (19). Det er sandsynliggjort, at et fludarabinholdigt regime er forbundet med en forringet overlevelse hos ældre patienter over 65år baseret på omfattende real life data fra den amerikanske database SEER database (20), og fludarabinholdig kemoimmunoterapi kan ikke anbefales (IV, C).

Patientværdier og – præferencer

For denne anbefaling foreligger der som ovenfor nævnt en spørgeskemabaseret undersøgelse, der på 7 parametre ud af 30 herunder generelt velbefindende, på et tidspunkt i løbet af behandlingen scorer bedre for BR behandling end R-CHOP/CVP mod kun 1 parameter til sidstnævnte regimes fordel (kvalme og madlede). Overraskende nok ses den største forbedring for BR i forhold til gruppen, der har modtaget R-CVP. Det skyldes sandsynligvis at de, der har fået R-CVP er lidt svagere en R-CHOP, og dermed får de lettere bivirkninger og komplikationer.

Anbefaling 9: Ved fremskredet nodalt MZL og nedsat performance eller høj alder anvendes reduceret intensitet behandling (styrke C)

- 9. Ved fremskredet sygdom og nedsat performance eller høj alder kan vælges R-Chlorambucil eller alternativt chlorambucil eller rituximab i monoterapi (C).**

Litteratur og evidensgennemgang

R-monoterapi er et veltolereret regime, der i mange tilfælde kan være et udmærket alternativ til kemoimmunoterapi. IELSG-19 studiet publiceret i 2017 omfattede 454 patienter med udbredt MALT lymfom og behov for systemisk behandling (første linjebehandling og relaps) (21). Selvom populationen således var en lidt anden patientgruppe, må det forventes at resultaterne nogenlunde kan overføres til NZML. Studiet havde oprindeligt to arme (chlorambucil vers. Chloambucil-R), men via en amendment blev der undervejs åbnet endnu en arm for R-monoterapi, og der blev afslutningsvist inkluderet lige mange patienter i de tre grupper. Man fandt signifikant længere PFS/EFS ved kombinationsbehandling frem for monoterapi med enten leukeran eller rituximab (EFS efter 5år var 51% for leukeran, 50% for rituximab og 68% ($p=0,009$) for kombinationsbehandling), men der fandtes ingen forskel i OS. Alle tre behandlinger var behæftede med tolerable bivirkninger og kun få i hver arm gennemførte ikke behandlingen (22). Idet der ikke fandtes betydelige problemer med bivirkninger, kan man argumentere for at leukeran-R behandling kan foretrækkes

hos patienter, med høj alder eller nedsat performance baseret på den lette bivirkningsprofil, men både leukeran monoterapi eller R- monoterapi kan være acceptable, også afhængigt af patient præferencer.

Der eksisterer ikke nogen klar konsensus om antallet af infusioner ved rituximab monoterapi. Vanligvis anvendes 4 til 6 serier med en uges interval, som anbefalet i Dansk Lymfomgruppes vejledning af 2016 (23). Gentagelse af rituximab monoterapi ved recidiv kan være en gangbar behandlingsmulighed (2, C).

Anbefaling 10: Recidivbehandling af nodalt MZL følger principper for follikulært lymfom (Styrke C)

10. Recidivbehandling af nMZL følger principper for follikulært lymfom (C).

Litteratur og evidensgennemgang

Der eksisterer ikke systematiske arbejder eller trials på området. Mindre studier bekræftet kemofølsomhed som ved andre indolente lymfomer. Da follikulært lymfom er mere velundersøgt, henvises der til behandlingsalgoritmer for dette, såfremt man ikke kan give lokalbehandling (radioterapi).

Rituximab monoterapi har i flere mindre arbejder vist sig at have nogen effekt på selv R/R MZL, især ekstranodalt.

Et mindre og ikke-kontrolleret studie (24) fandt ORR i 48% af patienter behandlet med ibrutinib 560 mg dgl med median PFS 14 måneder.

Tilsvarende arbejder har ikke kunnet identificeres for idelalisib eller venetoclax.

Anbefaling 11: Behandling af splenisk MZL (Styrke B)

11. Asymptomatiske patienter kan følges i watchful waiting.

Splenektomi er første valg ved behandling, men rituximab monoterapi eller R-kemoterapi kan vælges i stedet (B).

Asymptomatiske: W and W. Flere observation studier viser ca 20% (18%.-21,9%) af initialt W&W patienter, modtager ikke behandling (observation tid 37,8 -140 mdr.) (25) (IV, B).

De patienter initialt observerede vil modtage behandling ca. over 1 år (13,6 -15 mdr.) efter diagnose. (B) Transformation er beskrevet i flere studier (5 -20%).

Symptomatiske: B symptomer, tryk symptom relateret til splenomegali, cytopenia pga. splenomegali eller knoglemarvens involvering samt AIHA (26).

Splenektomi alene give god prognose (27), men med adderet kemoterapi uden Rituximab ser ud til ikke at øget overlevelsen (28). Ved at vælge splenektomi bør patient vaccineres efter sundhedsstyrelsens anbefaling for immunsvækkes patienter.

Alternativt til splenektomi kan give rituximab monoterapi x1 ugentligt 4-6 uger. Overlevelsen af de 2 gruppe se ud er samme niveau (29).

Rituximab kombination med kemoterapi ved mere aggressive forløb (29, 30)

Patienter med hepatitis C virus (HCV) infektion anbefales at blive behandlet for HCV i samarbejdet med infektionsmedicinere - se dette afsnit.

Ved relaps med behov for behandling følges anbefalinger for nodalt MZL.

MALT/eMZL lymfomer

Der er tale om mange forskellige lokaliteter for denne type lymfomer, som kan behandles forskelligt alt efter udgangspunkt og udbredelse.

Ventrikellymfomer skal primært modtage H. pylori eradikation, mens radioterapi mod isolerede MALT/eMZL lymfomer kan gives som for nodalt MZL. Mere udbredte lymfomer kan observeres uden behandling, eller gives systemisk behandling som nedenfor anført. Der er tale om mange forskellige lokaliteter for denne type lymfomer, som kan behandles forskelligt alt efter udgangspunkt og udbredelse.

Ventrikellymfomer skal primært modtage H. pylori eradikation, mens radioterapi mod isolerede MALT/eMZL lymfomer kan gives som for nodalt MZL. Mere udbredte lymfomer kan observeres uden behandling, eller gives systemisk behandling som nedenfor (29, 30).

Anbefaling 12: Radioterapi af MALT lymfomer (Styrke B)

- 12. Radioterapi af MALT lymfomer gives til hele det involverede organ (f.eks. ventriklen, thyroidea, retrobulbære orbita efter ILROG guidelines. Dog gives stråling mod orbitale adnexer kun til anteriore strukturer (B).**

Radioterapi mod ekstranodal MZL følger principperne for nodal MZL, anbefaling 6. Der forekommer dog særlige forhold, som er omtalt i dette afsnit.

Ad strålebehandling til ventriklen: Sygdommen er ofte multifokal, hvorfor hele ventriklen er target. Abnorme lymfeknuder kan også inkluderes i CTV (Clinical Target Volume).

Stråleplanlægningen bør vejledes af åndedrættet, dvs der bør enten laves 4D CT scanning eller foretages en scanning i holdt åndedræt (DIBH) mhp at kunne individualisere marginer til ventriklen og dermed medbestråle så lille et område som muligt.

Pt skal scannes på tom mave, dog kan der med fordel gives lidt vand for at kunne definere ventriklen bedre. Pt bør også behandles på tom mave.

Da nyrerne ofte medbestråles anbefales at der foreligger renografi (A)

Anbefalet dosis er 24Gy/12F eller 24Gy/16F ved store felter

Anbefaling 13: Behandling af MALT lymfomer (Styrke B)

- 13. MALT lymfomer behandles forskelligt efter beliggenhed. Hos gastriske MALT lymfomer er eradikation første linje behandling uanset H. pylori positivitet (B).**

Refraktære H. pylori positive lymfomer anbefales re-eradikeret før anden behandling

Blandt ekstranodal MZL / MALT findes flere distinkte sygdomsrepræsentationer svarende til lokalisation, som der kort kommenteres på:

Hud

Primært kutan MZL var indtil seneste WHO-opdatering opført som selvstændig entitet (31), men indgår nu i i den overordnede diagnose marginalzonelymfom. Der er tale om to varianter, dels en mere distinkt lymfomtype, som er somatisk hypermuteret, og dels en mindre andel af MALT-lignende type (32). Begge behandles ens. Overlevelsen er god, med forventeligt 100% af patienterne efter 5 år justeret for ikke-sygdomsspecifikke dødsfald (do.)

Behandling består i begrænsede tilfælde af curettage eller elektronbestråling (se afsnit om radioterapi) (33). Mere udbredte tilfælde kan gives rituximab monoterapi før mere aggressiv systemisk behandling vælges, hvilket har vist høje responsrater i små kohorter (C).

Kontrol af hudlymfomer kan med fordel ske hos eller i samråd med dermatologisk afdeling.

Øje og orbita

MALT lymfom i øje og orbita findes især i adnexer og konjunktiva, men forekommer overalt i orbita. Behandling er primært radioterapi, som gives i varierende doser alt efter ønske om kurabilitet eller symptomkontrol (10, 23, 34) (B).

Relaps eller insufficiens respons behøver ikke at medføre umiddelbar overgang til R-kemoterapi: Dels vil en del patienter kunne opnå en brugbar delvis remission; dels vil en del have fået mindre dosering med mulighed for at gentage radioterapi, og dels kan en del opnå effekt af rituximab (B)

Der er ikke stor risiko for spredning til cerebrum, men mistanke herom bør udløse lumpulpunktur og MR jf. ovenstående anbefalinger (C).

Efter radioterapi mod anteriore del af øjet kan der, afhængig af dosis og indenfor 5-10 år, tilkomme sekundær katarakt (A).

Kontrol af lymfomer i orbita bør primært ske i øjenafdelings regi med forløb i hæmatologisk regi i samråd med patient.

Ventrikel

Der eksisterer staging algoritmer for gastriske lymfomer, men disse afhænger til dels af kirurgens kendskab til guidelines og er ikke valideret i forhold til behandling og overlevelse (35, 36).

Staging af gastrisk MALT-lymfom (styrke B)

Der anbefales systematisk udredningsprogram som ovenfor anført for MZL.
Derudover anbefales

Gastrøduodenoskopi med endoskopisk ultralyd af involverede område. Traditionelt anbefales også radnombiopsier af duodenum, cardia og alle gastriske regioner, men dette synes mere usikert baseret (35, 37).

Eradikation (styrke A)

Eradikation af H. pylori hos H. pylori positive lokaliserede gastriske MALT-lymfomer har vist sig at være en særdeles effektiv behandling, og bringer mange patienter i remission (38) (B).

Behandlingen bør gentages hvis patienterne ikke bliver H. pylori negative efter første eradikationskur.

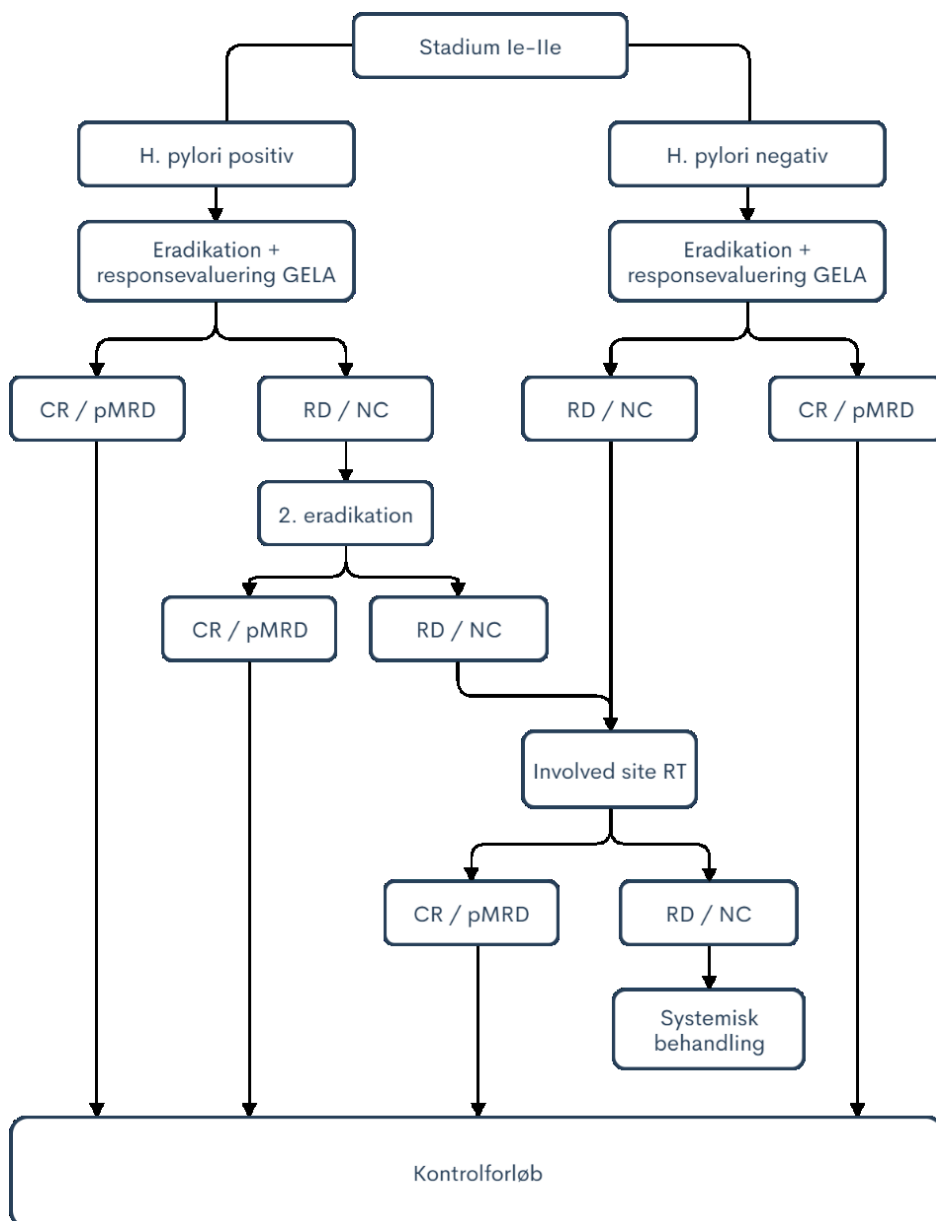
Effekten af eradikationsbehandling er tvivlsom hos H.pylori negative patienter, men bringer også her nogle patienter i remission (35, 39, 40) (B).

Behandling (styrke B)

Stadium Ie – Iie gastrisk MALT-lymfom behandles og evalueres ved hjælp af nedenstående algoritme.

Stadium IV lymfomer søges H. Pylori eradikeret. Systemisk behandling eller watchful waiting ud fra individuel vurdering.

Figur 1. Behandling og responsvæluering af lokaliseret gastrisk MALT-lymfom

**Noter, figur 1:**

Responsevæluering efter GELA-kriterierne (41).

CR complete remission; **pMRD** probable minimal residual disease; **RD** residual disease; **NC** no change.

Responsevæluering efter eradikation (styrke C)

Udføres ud fra DSGH guidelines. I tilfælde af ledsagende ulcus eller H. Pylori-negativitet udføres tidlig gastroduodenoskopi; alternativt kan denne udføres efter 2-3 måneder.

Der kan gå op til 12 mdr fra eradikation til fuld remission, hvorfor fredelige tilfælde følges uden fornyet behandling med skopi hver 3. måned (42).

Kontrol bør individuelt tilpasses: patienter med tidligere blødende tumor/ulcus, H. Pylori negativitet eller BIRC3/MALT1 t(11;18) translokation bør følges tættere med skopi hver 3. Måned det første 6-12 måneder, herefter halvårligt til to år.

H. Pylori eradikerede kan individuelt tilpasses, s med f.eks. skopi hver 6. måned i et-to år.

Systemisk behandling af ekstranodal MZL / MALT lymfom (styrke C)

MALT lymfomer er ofte særdeles følsomme for rituximab monoterapi.

Ved udbredt sygdom med behov for kemoimmunoterapi følges behandlingsprincipperne for nodal marginalzonelymfom.

Der er ved flere MALT-lymfomer fundet association med forskellige mikroorganismer (43) men der er ikke tilstrækkelig evidens for effekten af antibiotisk behandling udover H. pylori eradikation ved MALT i ventriklen.

Anbefaling 14: Autolog og allogen transplantation ved relaps/refraktær MZL (styrke D)

14. Stamcelletransplantation som autolog eller allogen procedure kan i udvalgte tilfælde benyttes til kemosensitivt relaps af sygdommen men evidensen er yderst sparsom og læner sig op af behandlingsalgoritmer for follikulært lymfom (D)

Litteratur og evidensgennemgang

Følgende studier ligger til grund for anbefalingen: Ingen metaanalyser eller randomiserede studier.

Der er kun publiceret få studier om HDT-behandling af marginal zone lymfomer og de tidligste med kun hhv. 11 og 14 patienter (19).

Det største studie er fra EBMT i et samarbejde med to Italienske knoglemarvsregistre, hvor i alt 199 patienter i perioden 1994-2013 er behandlet (18). Herudover findes enkelte opgørelser med indolente lymfomer behandlet med allo-SCT eller auto-HCT, hvoraf en mindre del af inkluderede patienter har haft marginal zone lymfom (majoriteten follikulære lymfomer) (44). Cases er beskrevet med recidiverende MZL og svære symptomer med et flot respons på auto-HCT (44, 45).

Fælles for de ældste studier med auto-HCT er det lave patientantal, fravær af Rituximab i den indledende behandling samt anvendelsen af TBI, hvilket resulterede i en andel høj antal sekundære cancer og højere NRM (19, 46). Patienterne var unge med medianalder på 48 år og 1/3 af patienterne havde en median OS > 10 år efter transplantationstidspunktet (46). I EBMT-studiet var alle MZL-grupper repræsenteret i markant antal (eMZL (MALT): 111 pts.; nMZL: 55 pts.; sMZL: 33 pts.) med en medianalder på 56 år og majoriteten havde fået Rituximab i det initiale behandlingsforløb (18). Patienterne klarede sig med femårs EFS og OS på hhv. 53% og 73%; femårs kumulativ incidens af sekundær cancer fandtes til 6%. Kun alder ≥ 65 år var relateret til kortere EFS og OS. Dog havde sMZL kortere OS end MALT-gruppen.

NRM har været relativ høj i de tidlige serier men er reduceret noget med mere moderne behandling og lander på 2-5% (47).

Datagrundlaget er dog stadig så spinkelt, at man ofte må bruge behandlingsalgoritmer til follikulært lymfom, der extrapoleres til MZL (16, 48).

Der er ikke specifikke data om allogen SCT tilgængelig i behandlingen af relaps/refraktær MZL, hvor man også her må anvende indikationer anvendt til follikulært lymfom (49-52).

Responseevaluering, kontrol

Anbefaling 15: Responseevaluering efter endt behandling (Styrke B)

15. Der foretages responseevaluering med primær anvendte billeddiagnostik samt øvrige modaliteter (skopi, øjenundersøgelse, lumbalpunktur etc) (B).

Litteratur og evidensgennemgang

Der er ikke foretaget selvstændig evidensgennemgang for generel responseevaluering.

Såfremt der har været anvendt specialiserede modaliteter til diagnostisk, anbefales samme til responseevaluering (A).

Dette gælder både billeddannende undersøgelser, biokemiske undersøgelser, knoglemarvsbiopsi, lumbalpunktur, kliniske undersøgelser i andre specialer.

Især for MALT –lymfomer sker den primære kontrol især efter behandling i andre kliniske specialer; se disse.

Anbefaling 16: Opfølgning og kontrol (Styrke D)

16. Ved indolente lymfomer er der ikke påvist overlevelsesgevinst ved regelmæssig kontrol.

Forløbet tilpasses den enkelte patient og situation ud fra erfaring med andre lavmaligne lymfomer (D).

4. Referencer

1. Albano D, Giubbini R, Bertagna F. 18F-FDG PET/CT in splenic marginal zone lymphoma. *Abdominal Radiology*. 2018;43:1-7.
2. Dreyling M, Thieblemont C, Gallamini A, Arcaini L, Campo E, Hermine O, et al. ESMO Consensus conferences: guidelines on malignant lymphoma. part 2: marginal zone lymphoma, mantle cell lymphoma, peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol*. 2013;24(4):857-77.
3. Thieblemont C, GLEA. A MALT lymphoma prognostic index. *Blood*. 2017.
4. Hong J, Cho J, Ko YH, Kim SJ, Kim WS. Validation of the Marginal Zone Lymphoma International Prognostic Index. *Ann Hematol*. 2019;98(2):457-64.
5. Chan HLE, Koh LP, Chong VC, Liu X, De Mel S, Lee JSX, et al. Prognostic Value of the Novel Mucosal Associated Lymphoid Tissue Prognostic Index (MALT-IPi) in Marginal Zone Lymphoma (MZL) Cases. *Blood*. 2018;132(Supplement 1):2885-.
6. Montalban C, Abaira V, Arcaini L, Domingo-Domenech E, Guisado-Vasco P, Iannitto E, et al. Simplification of risk stratification for splenic marginal zone lymphoma: a point-based score for practical use. *Leuk Lymphoma*. 2014;55(4):929-31.
7. Luminari S, Merli M, Rattotti S, Tarantino V, Marcheselli L, Cavallo F, et al. Early progression as a predictor of survival in marginal zone lymphomas: an analysis from the FIL-NF10 study. *Blood*. 2019;134(10):798-801.
8. Illidge T, Specht L, Yahalom J, Aleman B, Berthelsen AK, Constine L, et al. Modern radiation therapy for nodal non-Hodgkin lymphoma-target definition and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;89(1):49-58.
9. Illidge T, Specht L, Yahalom J, Aleman B, Berthelsen AK, Constine L, et al. Modern radiation therapy for nodal non-Hodgkin lymphoma-target definition and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;89(1):49-58.
10. Lowry L, Smith P, Qian W, Falk S, Benstead K, Illidge T, et al. Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma: a randomised phase III trial. *Radiother Oncol*. 2011;100(1):86-92.
11. Pinnix CC, Gunther JR, Milgrom SA, Cruz Chamorro RJ, Medeiros LJ, Khoury JD, et al. Outcomes After Reduced-Dose Intensity Modulated Radiation Therapy for Gastric Mucosa-Associated Lymphoid Tissue (MALT) Lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019;104(2):447-55.
12. Reinartz GA-O, Pyra RP, Lenz G, Liersch R, Stüben G, Micke O, et al. Favorable radiation field decrease in gastric marginal zone lymphoma : Experience of the German Study Group on Gastrointestinal Lymphoma (DSGL). (1439-099X (Electronic)).
13. Teckie S, Qi S, Chelius M, Lovie S, Hsu M, Noy A, et al. Long-term outcome of 487 patients with early-stage extra-nodal marginal zone lymphoma. *Ann Oncol*. 2017;28(5):1064-9.
14. Yahalom J, Illidge T, Specht L, Hoppe RT, Li YX, Tsang R, et al. Modern radiation therapy for extranodal lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;92(1):11-31.
15. Hoskin P, Popova B, Schofield O, Brammer C, Robinson M, Brunt AM, et al. 4 Gy versus 24 Gy radiotherapy for follicular and marginal zone lymphoma (FoRT): long-term follow-up of a multicentre, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(3):332-40.

16. Hamadani M. Reappraising the role of autologous transplantation for indolent B-cell lymphomas in the chemoimmunotherapy era: is it still relevant? *Bone Marrow Transplant.* 2013;48(8):1013-21.
17. Arcaini L, Paulli M, Boveri E, Vallisa D, Bernuzzi P, Orlandi E, et al. Splenic and nodal marginal zone lymphomas are indolent disorders at high hepatitis C virus seroprevalence with distinct presenting features but similar morphologic and phenotypic profiles. *Cancer.* 2004;100(1):107-15.
18. Avivi I AL, Ferretti VV, Boumendil A, Finel H, Milone G, et al. High-dose therapy and autologous stem cell transplantation in marginal zone lymphomas: retrospective study by the EBMT lymphoma Working Party and FIL-GITMO. . *BrJHaematol.* 2018.
19. Brown JR, Gaudet G, Friedberg JW, Neuberger D, Mauch P, Kutok JL, et al. Autologous bone marrow transplantation for marginal zone non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2004;45(2):315-20.
20. Cervetti G GF, Cecconi N, Morganti R, Galimberti S, Petrini M. How to treat splenic marginal zone lymphoma (SMZL) in patients unfit for surgery or more aggressive therapies: experience in 30 cases. . *J Chemother* 2017.
21. Zucca E, Conconi A, Martinelli G, Bouabdallah R, Tucci A, Vitolo U, et al. Final Results of the IELSG-19 Randomized Trial of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma: Improved Event-Free and Progression-Free Survival With Rituximab Plus Chlorambucil Versus Either Chlorambucil or Rituximab Monotherapy. *J Clin Oncol.* 2017;35(17):1905-12.
22. Chan H L E KLPea. Prognostic value of the Novel Mucosal Associated Lymphoid Tissue Prognostic Index (MALT-IPI) in Marginal Zone (MZL) Cases. . *Bllood.* 2018.
23. Desai A, Joag MG, Lekakis L, Chapman JR, Vega F, Tibshirani R, et al. Long-term course of patients with primary ocular adnexal MALT lymphoma: a large single-institution cohort study. *Blood.* 2017;129(3):324-32.
24. Noy A, de Vos S, Thieblemont C, Martin P, Flowers CR, Morschhauser F, et al. Targeting Bruton tyrosine kinase with ibrutinib in relapsed/refractory marginal zone lymphoma. *Blood.* 2017;129(16):2224-32.
25. Perrone S, D'Elia GM, Annechini G, Ferretti A, Tosti ME, Foa R, et al. Splenic marginal zone lymphoma: Prognostic factors, role of watch and wait policy, and other therapeutic approaches in the rituximab era. *Leuk Res.* 2016;44:53-60.
26. Matutes E, Oscier D, Montalban C, Berger F, Callet-Bauchu E, Dogan A, et al. Splenic marginal zone lymphoma proposals for a revision of diagnostic, staging and therapeutic criteria. *Leukemia.* 2008;22(3):487-95.
27. Lenglet J, Traullé C, Mounier N, Benet C, Munoz-Bongrand N, Amorin S, et al. Long-term follow-up analysis of 100 patients with splenic marginal zone lymphoma treated with splenectomy as first-line treatment. *Leuk Lymphoma.* 2014;55(8):1854-60.
28. Olszewski AJ, Ali S. Comparative outcomes of rituximab-based systemic therapy and splenectomy in splenic marginal zone lymphoma. *Ann Hematol.* 2014;93(3):449-58.
29. Kalpadakis C, Pangalis GA, Angelopoulou MK, Sachanas S, Vassilakopoulos TP. Should rituximab replace splenectomy in the management of splenic marginal zone lymphoma? *Best Pract Res Clin Haematol.* 2018;31(1):65-72.
30. Iannitto E, Bellei M, Amorin S, Ferreri AJM, Marcheselli L, Cesaretti M, et al. Efficacy of bendamustine and rituximab in splenic marginal zone lymphoma: results from the phase II BRISMA/IELSG36 study. *Br J Haematol.* 2018;183(5):755-65.

31. Swerdlow SH CE, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J. WHO classification of tumours of hematopoietic and lymphoid tissues. 4th Edition ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017.
32. Willemze R, Cerroni L, Kempf W, Berti E, Facchetti F, Swerdlow SH, et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood*. 2019;133(16):1703-14.
33. Specht L, Yahalom J, Illidge T, Berthelsen AK, Constine LS, Eich HT, et al. Modern radiation therapy for Hodgkin lymphoma: field and dose guidelines from the international lymphoma radiation oncology group (ILROG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;89(4):854-62.
34. Jantunen E, Mahlamäki E, Nousiainen T. Feasibility and toxicity of high-dose chemotherapy supported by peripheral blood stem cell transplantation in elderly patients (≥ 60 years) with non-Hodgkin's lymphoma: comparison with patients < 60 years treated within the same protocol. *Bone Marrow Transplant*. 2000;26(7):737-41.
35. Ruskoné-Fourmesttraux A DB, Morgner A, et al Paris staging system for primary gastrointestinal lymphomas. *Gut*. 2003.
36. Ruskoné-Fourmesttraux A, Fischbach W, Aleman BM, Boot H, Du MQ, Megraud F, et al. EGILS consensus report. Gastric extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT. *Gut*. 2011;60(6):747-58.
37. Rohatiner A, d'Amore F, Coiffier B, Crowther D, Gospodarowicz M, Isaacson P, et al. Report on a workshop convened to discuss the pathological and staging classifications of gastrointestinal tract lymphoma. *Ann Oncol*. 1994;5(5):397-400.
38. Zullo A, Hassan C, Cristofari F, Andriani A, De Francesco V, Ierardi E, et al. Effects of *Helicobacter pylori* eradication on early stage gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(2):105-10.
39. Raderer M, Kiesewetter B, Ferreri AJ. Clinicopathologic characteristics and treatment of marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma). *CA Cancer J Clin*. 2016;66(2):153-71.
40. Raderer M, Streubel B, Wöhrer S, Häfner M, Chott A. Successful antibiotic treatment of *Helicobacter pylori* negative gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphomas. *Gut*. 2006;55(5):616-8.
41. Copie-Bergman C, Wotherspoon AC, Capella C, Motta T, Pedrinis E, Pileri SA, et al. Gela histological scoring system for post-treatment biopsies of patients with gastric MALT lymphoma is feasible and reliable in routine practice. *Br J Haematol*. 2013;160(1):47-52.
42. Zucca E, Copie-Bergman C, Ricardi U, Thieblemont C, Raderer M, Ladetto M, et al. Gastric marginal zone lymphoma of MALT type: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013;24 Suppl 6:vi144-8.
43. Thieblemont C BFea. Chronic inflammation and extra-nodal marginal-zone lymphomas of MALT-type. *Semin Cancer Biol* 2014.
44. Kirschev S, Flohr T, Wolf HH, Frickhofen N, Gramatzki M, Link H, et al. Rituximab combined with DexaBEAM followed by high dose therapy as salvage therapy in patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma: mature results of a phase II multicentre study. *Br J Haematol*. 2015;168(6):824-34.
45. Neumeister P, Hoefler G, Beham-Schmid C, Sill H, Linkesch W. Complete remission of generalized relapsed extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type of the gastrointestinal tract after high-dose chemotherapy and autologous peripheral stem cell transplantation. *Ann Hematol*. 2000;79(12):703-5.

46. Li L, Bierman P, Vose J, Loberiza F, Armitage JO, Bociek RG. High-dose therapy/autologous hematopoietic stem cell transplantation in relapsed or refractory marginal zone non-Hodgkin lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2011;11(3):253-6.
47. Pasquini MC ZX. Current uses and outcomes of hematopoietic stem cell transplantation. CIBMTR Summary Slides. 2015.
48. Jantunen E, Mahlamaki E, Nousiainen T. Feasibility and toxicity of high-dose chemotherapy supported by peripheral blood stem cell transplantation in elderly patients (≥ 60 years) with non-Hodgkin's lymphoma: comparison with patients < 60 years treated within the same protocol. *Bone Marrow Transplant*. 2000;26(7):737-41.
49. Dholaria BR, Hammond WA, Roy V, Sher T, Vishnu P, Soyano A, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplant for relapsed-refractory, marginal zone lymphoma: a single-center experience. *Leuk Lymphoma*. 2018;59(11):2727-30.
50. J. K. The role of autologous and allogeneic stem cell transplantation in the management of indolent B-cell lymphoma. *Blood*. 2016.
51. Shimoni A. The role of stem-cell transplantation in the treatment of marginal zone lymphoma. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2017;30(1-2):166-71.
52. Kuruvilla J. The role of autologous and allogeneic stem cell transplantation in the management of indolent B-cell lymphoma. *Blood*. 2016;127(17):2093-100.

5. Metode

Retningslinjen er udarbejdet med repræsentanter fra alle hæmatologiske afdelinger i Danmark.

Høring og godkendelse

Retningslinjen har været forelagt gruppens medlemmer og deres arbejdssteder inden endelig godkendelse.

Litteratursøgning

Der er foretaget litteratursøgning på de enkelte anbefalinger på forskellige tidspunkter 2018-2019 2018 med søgning i medline og embase.

Litteraturgennemgang

Gruppens medlemmer har gennemgået litteraturen og udvalgt de relevante publikationer.

Formulering af anbefalinger

Anbefalingerne er udarbejdet af gruppens medlemmer.

Interessentinvolvering

Kun gruppens medlemmer har været involveret i denne retningslinje.

Høring og godkendelse

Retningslinjen har været forelagt gruppens medlemmer og deres arbejdssteder inden endelig godkendelse.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Ingen.

Forfattere og habilitet

- Rasmus Heje Thomsen, afdelingslæge MSc, hæmatologisk afdeling Sjællands Universitets hospital
Ingen interessekonflikter
- Trung Hieu Do, afdelingslæge, hæmatologisk afdeling Region H
Ingen oplyste interessekonflikter
- Thor Højer, afdelingslæge, hæmatologisk afdeling Aalborg
Ingen oplyste interessekonflikter
- Maja Bech Juul, afdelingslæge, hæmatologisk afdeling, OUH
Anfør evt. interessekonflikter ift. anbefalingerne i denne retningslinje

- Lars Munksgård, overlæge, hæmatologisk afdeling Sjællands Universitetshospital
Ingen oplyste interessekonflikter
- Michael Pedersen, overlæge, hæmatologisk afdeling Region H
Ingen oplyste interessekonflikter
- Hanne Krogh Rose, overlæge, Århus onkologisk afdeling
Ingen oplyste interessekonflikter
- Lene Sjø, overlæge, patologiafdelingen Rigshospitalet

Ingen oplyste interessekonflikter.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.2 af skabelonen.

6. Monitorering

Den eksisterende LYFO database vurderes i tilstrækkelig grad at monitorere denne subklasse af lymfomer.

7. Bilag

Bilag 1 – Søgestrategi

Der er foretaget litteratursøgning på de enkelte anbefalinger på forskellige tidspunkter i sommer 2019-sommer 2020 med søgning i medline og embase. Grå litteratur er for enkelte afsnit identificeret ud fra abstracts og posters i EHA og ASH konferencedatabaser.

8. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på:

www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, udover de centrale anbefalinger (kapitel 1), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3+4). Anbefalinger mærket A er stærkest, Anbefalinger mærket D er svagest. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her: http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer--skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvisning til de ønskede kapitler.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde: <https://www.sst.dk/>

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og RKKP.